

方剂中药物量-效-毒关系的研究

文乐兮*, 魏飞跃

(湖南中医药大学基础医学院, 湖南 长沙 410208)

[摘要] 方剂中药物的剂量与方剂效用、毒性关系密切。方剂药物的总量、主药用量、药物间的用量比例变化, 不仅可改变方剂药力的大小, 而且能改变方剂的功用主治。方剂中药物用量恰当, 可“化毒为药”; 而用量不当, 则“变药为毒”。为使方剂毒性最小化而疗效最大化, 应加强中药, 特别是方剂量效曲线关系以及量毒关系的研究, 开展中药中毒谱研究和中药复方安全性评价研究, 注重对临床报道的收集、分析。

[关键词] 方剂; 中药; 剂量; 功效; 毒副反应

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2009)05-0084-04

Relationship Among Dosage, Effect and Toxicity of the Ingredients in a Chinese Herbal Formula

WEN Le-xi*, WEI Fei-yue

(Elementary Medicine College, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] In a formula, the dosage of an ingredient is closely related with its effect and toxicity. Any change in the total weight of a formula, weight of the main herbs or the ratios between herbs can change not only the power of the recipe but also its actions and indications. That is why proper dosages can make the toxic herb a remedial one, whereas wrong dosages can make a remedial herb toxic. To use the minimum dose and get the maximum effect, more studies should be made as to the Chinese herbs, especially the dose-response relationship among dosage, effect and toxicity. The spectra of poisoning and the safety of a compound preparation should be evaluated as well. In addition, attention should be paid to the collection and analyses of the clinic reports.

[Key words] formula; herb; dosage; effect; toxicity side effect

方剂是由药物组成的, 方剂的功效和安全性与方中所用药物, 及其药物的用量、炮制、用法等关系至为密切, 其中药物的用量, 是一切药性、药效的基础^[1]。

前人言:“药味要紧, 分量更要紧”。方剂中药物用量的变化, “既可上下药力, 亦可左右药效”, “既可治病, 又可伤人”。因此, 研究探讨方剂中药物用量与方剂功效和毒性之间的关系具有重要意义。

1 方剂中药物量-效关系

单味中药与复方的量效结论是不能等同的^[2]。药物用量对复方效用的影响, 除了方剂总剂量外, 尚有药物之间的用量比例、主药用量等方面, 而且, 复方疗效的影响因素更为复杂。鉴于方剂是中医临床用药的主要形式, 因此, 量效关系的研究, 应着重在方剂量效关系的探索上。

1.1 改变药力大小 方剂中药物的用量直接决定药力的大小。人们在长期的医疗实践中, 逐渐认识和掌握了一般药物的常用量, 即治疗量。在常用量范围内, 增加方剂中药物用量, 则功效加强; 减少药物用量, 则功效减弱。由于临床病证有轻重之异, 体质有强弱之别, 且季节地域各殊, 故有必要进行药量

[收稿日期] 2008-10-06

[通讯作者] * 文乐兮, Tel: 13875841568; E-mail: wenlexi66@163.com

的加减。

1.1.1 增减方中主药用量以改变药力 众所周知,方剂的效用是由方中主要药味的功效体现的。因此,增加或减少方中主要药物的用量,则可改变全方药效的强弱。如四逆汤与通脉四逆汤,两方均由附子、干姜、炙甘草 3 味组成,其君药均为附子,臣药均为干姜。但前方姜、附用量较小,具有回阳救逆的功用,主治阳微阴盛而致之四肢厥逆,恶寒蜷卧,下利清谷,脉微细或沉迟细弱的证候;后者姜、附用量增大,其温里回阳之功加强,能够回阳通脉,主治阴寒极盛格阳于外而致之四肢厥逆,身反不恶寒,其人面色赤,下利清谷,脉微欲绝的证候。又如主治温病气血两燔证的清瘟败毒饮,方中生石膏、生地、犀角、黄连 4 味主药,均设置大、中、小 3 种规格的剂量,意在根据热毒轻重选用不同的用量。再如清胃散原方中,君药黄连用量一般情况下为六分,而在夏月酷暑之际,创方者考虑到季节因素,则别出心裁地将其用量“倍之”,以加强清胃泄火的功效。

1.1.2 调整方中药物配比以改变药力 增加方剂中某种或某一类药物用量,则相应功效加强,反之则功效减弱。换言之,在一定程度上,药力大小取决于药物用量比例的变化。如《先醒斋医学广笔记》记载:一产妇产后 5 日,“泄不止,手足冷,发喘,床亦动摇,神飞扬不守”,一医投以人参五钱,附子五钱,疗之如故;加参附又不效。后改变参、附配比,加参至三两,而附子减为三钱,竟“一剂霍然起。”再如仲景桂枝麻黄各半汤、桂枝二麻黄一汤。两方均由桂枝汤配合麻黄汤组成,但方中药物用量比例不同,其功效强弱不一。桂枝麻黄各半汤取发汗力较弱的桂枝汤与发汗力峻猛的麻黄汤原方剂量的三分之一,其桂枝、麻黄的用量是 5:3,意在缓行,适应于风寒留恋在表,日久不解之表郁轻证。而桂枝二麻黄一汤,方中“桂枝二”用量是原桂枝汤量的约五分之二,“麻黄一”用量是原麻黄汤量的近五分之一,两方所占份额大致形成 2:1 的比例,其桂枝、麻黄的用量是 5:2。因发汗药物剂量更小,故发汗力更微,因此适应更加轻微的表证。

1.1.3 增减日服总量以改变药力 虽不改变方剂中药物用量,而仅仅调整服药次数或成药的服用量,亦可使一日总剂量变化,从而改变药力。吴鞠通曾用《灵枢》半夏汤治一产后不寐的病人,“先用一两不应,次服二两得熟寐;又减至一两又仍不寐,又加至

二两得寐;又减又不得寐,于是竟用二两,服七八帖后,以《外台》茯苓饮收功。”鉴此,吴鞠通于银翘散之服法中强调:“病重者,约二时一服,日三服,夜一服;轻者三时一服,日二服,夜一服;病不解者,作再服。”张仲景更是深谙其道,在有关方剂用法中总是不惜笔墨详加说明。如主治脾约证的麻子仁丸,他提出“饮服十丸,日三服,渐加,以知为度”;桂枝茯苓丸“每日食前服一丸,不知,加至三丸”。而最典型的当数他关于桂枝汤服法的告诫:服桂枝汤后“若不汗,更服,依前法;又不汗,后服小促其间,半日许令三服尽;若病重者,一日一夜服,周时观之。服一剂尽,病证犹在者,更作服。若不汗出,乃服至二三剂。”

1.2 改变功用主治 方剂中药物用量的大小变化,不仅能够改变药力的大小,而且可以改变药物的效用,甚至引起全方功用主治发生较大或根本性质的改变。因此,临证处方时,既要注意防止因药物用量的变化改变方剂的功用、主治,又可利用这一变化特点,来扩大治疗范围,适应纷繁复杂的临床。

1.2.1 药物功用因药量而异 药物大多有多种性能,在不同方剂中选择性发挥某作用是药物应用的常见现象。之所以导致药物选择性发挥作用,除与方剂的作用对象即主治病证的病机特点以及与方中其他药物的配伍等因素有关外,常与药物自身用量关系密切。以柴胡为例,大剂量 15~20 g 专事驱邪,如:败毒散中重用柴胡与羌活等配伍,以解太阳表邪;小柴胡汤重用柴胡与黄芩配伍,以和解少阳。中等剂量 10~12 g 可以疏肝解郁,如逍遥散、柴胡疏肝散中之柴胡。小剂量 3~6 g 则长于升阳举陷,如补中益气汤、升陷汤中之柴胡。又如槟榔,用以消积、行气、利水,常用剂量为 6~15 g;而用以杀姜片虫、绦虫时,即须用到 60~120 g。再如洋金花,用于止咳平喘或止痛,一般只用 0.3~0.6 g,每日量不超过 1.5 g;但若用作麻醉药时,可用到 20 g。现代药理实验研究亦观察到^[3]:如苦参小剂量 6~9 g 可显著增加尿中 NaCl 含量,发挥其利尿消肿的作用,并有明显的祛痰作用;中剂量 10~20 g 能抗菌抗炎,并能影响心血管系统和免疫系统;大剂量 30~60 g 体外能抑制痢疾杆菌、大肠杆菌、金黄色葡萄杆菌以及皮肤真菌和滴虫,临床可用于皮肤病、妇科病的治疗。不仅如此,值得指出的是,即使是利用药物的同一功效,我们还常常通过使用不同的剂量而用于不同的治疗目的。如具有泻下作用的牵牛子,李杲早就认

识到它“少则动大便,多则下水”。故临床利用它的这一特点,以小剂量通便导滞,以大剂量峻下逐水。

1.2.2 方剂主治随配比有别 方剂功效常随二药药量配比不同而发生变化,然则其主治固不一焉。以黄连-吴茱萸配伍为例,若黄连为主,功主去火;以吴茱萸为主,则功主去酸。如在《丹溪心法》左金丸中,黄连与吴茱萸药量比例为 6:1(12:1),主要用治肝经郁火犯胃之胁痛、呕吐吞酸、嘈杂暖气、口苦咽干诸症;在《圣济总录》甘露散中,黄连与吴茱萸药量比例虽减至 2:1(黄连一两,吴茱萸半两),但因制方过程为“二药同炒至茱萸黑色为度,去茱萸不用,单用黄连”,故其方黄连用量实际亦远大于吴茱萸,因此制方者使用吴茱萸仅在避免冰伏之虞,而主旨在于取黄连清泻心火而去除暑热之气。至若《松崖医径》秘传正胃丸,因原方为“二药各一两,共浸 7 天,去黄连,单用吴茱萸焙干,制丸”,故其意不在黄连泻火而在以吴茱萸制酸,因此该方主治吞酸。此外,临床还发现,倘若将黄连与吴茱萸用量配比调至相同或相近(1:1~2:3),则因二药一寒一热,得以等量互为消减,功主止泻而无极性偏颇之弊,可主治泻、痢诸症。如《圣惠方》茱萸丸,吴茱萸、黄连各二两,研末,软饭为丸,用治水泻不止;《朱氏集验方》戊己丸,以二药等分为丸,用治诸痢腹痛后重。这种方剂功效随二药药量配比不同而发生变化者,还有诸如桂枝汤、桂枝加桂汤、桂枝加芍药汤三方功用随桂枝-芍药用量之异而异者;桂枝去芍药加附子汤、桂枝附子汤功用随桂枝-附子用量之异而异者等等。

2 方剂中药物量-毒关系

随着医学的发展,中药有毒、无毒的内涵在不断丰富的同时,其主要含义也在发生着变化。当今,中药有毒、无毒的含义是特指药物作用于人体后造成的不良反应而言^[4]。中药的不良反应,主要包括药物的副作用和毒性反应两部分^[5],与传统本草学中狭义之毒的意义基本相同。值得指出的是,现今所谓无毒的药物,虽然一般情况下只要合理应用不会对人体造成伤害,但偏性较突出、作用较峻者,如果运用不当,也会损害人体。因此,从这个意义上说,许多中药无论有毒或无毒,它的治疗效能与毒性作用既是相对的,又是密切相关的,在一定条件下可以互相转化:有些无毒的中药,因过量或不合理使用,也可伤害人体,转化为有毒之物;反之,有些有毒或大毒之药,若适量合理运用,则亦可化毒为利,转化

为无毒者^[6]。

2.1 变药为毒 长期以来,人们对中药的毒副作用不够重视,不少人存在所谓“中药制剂,天然无毒”之类的片面理解和错误认识。实际上药物的两重性是药物作用的基本规律之一,中药也不例外。在一定剂量范围内可以作为治病的药物,超出某一范围,则可成为损伤正气的毒药。在中药不良反应数据库中收集到可引起不良反应的中药材 243 味,中药制剂 223 种,发现不少被认为无毒的中药都可引起不良反应^[7]。诚然,引起不良反应的因素很复杂,如涉及药物贮存、加工炮制、配伍、剂型、给药途径以及病人的体质、年龄、证候性质等,但其与剂量(包括用量、疗程、外用范围等)的关系无疑是不可否认的。如关木通,古代本草并无有毒记载,成人日用量 3~9 g。但现代临床报道,长期小量使用马兜铃酸可发生肾功能衰竭^[8];若关木通一次用量达 60 g,亦可引起急性肾功能衰竭^[9]。长期服用甘草可引起假性醛固酮增多症^[10];大面积涂敷斑蝥可致急性造血功能停滞^[11];过量服用肉桂可致血尿^[12],大量服用人参能致中毒^[13],甚至死亡^[14]等等,无不表明,即便属于《中国药典》界定的非有毒类中药,若超量或过长应用,其中相当一部分也会发生不良反应。

一般来说,临床应用中药,只要用量适当,通常不会产生明显的毒害作用;但如果用量超出人体对它承受的最大剂量,则会产生毒害作用。这就是说,剂量与毒副反应成正比,增大剂量则毒性增加。因此,把握方剂中药物的用量,是保证方剂应用安全的关键。

2.2 化毒为药 如前所述,药物的“效”与“毒”是对立统一两个方面。《医法圆通》云:“病之当服,附子、大黄、砒霜,皆为至宝;病之不当服,参、芪、鹿茸、枸杞,皆是砒霜”。医家恽铁樵曾感叹:“最有用而最难用者为附子”。《淮南子》亦云:“天雄、乌喙最凶险,但良医能活人”。无数事实证明,许多被认为有毒,甚至大毒的药物,恰恰其临床效用非凡。譬如针对心肾阳衰寒厥之证,张仲景以为非纯阳大辛大热之品,不足以破阴寒,回阳气,救厥逆,因而在四逆汤中大胆选用毒性最大、药效最强的生附子。又如砒霜,人人皆知其为剧毒药,但哈尔滨医科大学用之治疗急性粒细胞性白血病获得了惊人的效果,进而开发的亚砷酸注射液对该病初发或复发者同样有效,且无骨髓抑制,还可通过血脑屏障治疗脑膜白血病。

亚砷酸注射液已获美国 FDA 新药证书和中国专利。由此可见, 临证用药不应回避有毒或作用峻猛的药物, 而是应该通过合理正确的运用, 来“化毒为药”; 而尤须予以足够重视的是, 其中剂量的恰当, 又是“化毒”的重要手段之一。为此, 《神农本草经》提出了一个总的取“量”原则: “若用毒药疗病, 先起如黍粟, 病去即止, 不去倍之, 不去十之, 取去为度。”张仲景《伤寒杂病论》则正是对这一原则精神的具体实践与发展。如在四逆汤中, 他注明“强人可大附子一枚”; 在十枣汤中, 基于其方药力峻猛, 且方中甘遂、大戟、芫花有毒, 故特别提出“强人服一钱匕, 羸人服半钱”。三物白散为温下之峻剂, 因嘱“强人服半钱匕, 羸者减之”; 桂枝附子汤主治风寒痹痛, 方后注云: “附子三枚, 恐多也。虚弱家及产妇, 宜减服之”。

有鉴于以上两个方面, 笔者认为, 对药物的有毒、无毒要全面认识。对所谓无毒之药, 不要恃其“安全”而盲目使用, 否则矫枉过正, 反而伤害人体; 对有毒中药, 不要惧其毒性而因噎废食, 否则顾此失彼, 以致顽痼绝命。

3 关于药物量-效-毒关系的思考

历代医家通过长期临床实践, 甚至以生命为代价留下的用药经验, 固然是我们临床用药的主要依据, 但个案经验毕竟难以避免偶然性、片面性, 给临床运用带来某种不确定性。为使方剂毒性最小化而疗效最大化, 笔者以为:

其一, 应加强中药, 特别是方剂量效曲线关系以及量毒关系的研究, 寻找药物和方剂的最小和最大有效量, 以及毒-效的最优化界点。如此, 才有可能在疗效性与安全性之间, 根据病人体质强弱、病情轻重等, 选择最佳剂量。

其二, 应开展中药中毒谱研究和中药复方安全性评价研究。中药安全性是目前国内外十分关注的问题, 开展中药中毒谱研究和中药复方安全性评价研究是当前中药研究的重要内容, 也是现代中药走向世界的必经之路。中药安全性评价研究应该充分重视历代应用中药经验, 首先应对《药典》记载的有毒中药材进行系统而全面的安全性评价研究, 建立有毒中药数据库、中毒谱, 进而对含有毒中药的方剂

进行系统而全面的安全性评价研究, 找出其用量的安全范围, 为防止中毒发生提供科学依据。

其三, 应注重对临床报道的收集、分析。临床报道中的每张处方都有它特定的背景, 如关涉病人体质、病证特点、药物产地炮制、药物的配伍等因素。因此, 一方面对某些药物被超常运用, 如大黄用至 500 g、生地黄 250 g、细辛 80~160 g 等特例, 不能盲目仿效; 另一方面, 对不良反应的个案, 特别是对临床试验研究中不良反应的报道, 又应进行全面、理性的分析, 并尽可能展开对中毒机理的深入研究。

[参考文献]

- [1] 雷载权, 张廷模. 中华临床中药学(上卷)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 22.
- [2] 辛增平. 方剂用量存在的问题与思考[J]. 江西中医药, 2004, 35(4): 21.
- [3] 金琦. 试述苦参不同剂量的药理作用[J]. 实用中医药杂志, 2001, 17(6): 45.
- [4] 国家药品监督管理局执业药师资格认证中心. 中药学专业知识的(1)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 27-28.
- [5] 吴文博, 齐俊英, 李大庆. 对中药药性有毒无毒的新识[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(10): 772-773.
- [6] 张立东. 中药的有毒与无毒探析[J]. 中医药学刊, 2006, 24(6): 1946-1947.
- [7] 刘东梅. 导致中药不良反应的主要原因及合理使用中药[J]. 中国乡村医药杂志, 2007, 14(6): 48-49.
- [8] 翁维良. 中药不合理用药与药害问题的探讨[J]. 中国中药杂志, 2003, (2): 190-192.
- [9] 雷载权. 中药学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 140.
- [10] 赵芳, 齐芳迎. 甘草及其制剂在临床使用中的不良反应[J]. 河南中医, 2008, 28(6): 69.
- [11] 刘艳奎, 迟艳. 外用斑蝥致急性造血功能停滞 3 例报告[J]. 临床血液学杂志, 2008, 21(1): 50-51.
- [12] 李德秀. 中药不良反应的原因分析[J]. 时珍国医国药, 2004, 15(11): 803.
- [13] 孙一帆, 罗兰堂. 中西医结合救治小儿急性人参中毒 36 例[J]. 湖北中医杂志, 1999, 21(5): 32-33.
- [14] 郑君勇. 服食红人參中毒致死[J]. 浙江中医杂志, 1984, 19(9): 417.